

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1949

THÈSE

323^{No}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LE DEZ

Né le 12 Mars 1921, à Elliant (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 4 mai 1949

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ICTERE DANS LES LEUCEMIES

Président : M. MOREAU, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LE DEZ

Prénom : JEAN

Date de soutenance : 4 mai 1949

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

LE DEZ (JEAN). — Contribution à l'étude de l'ictère dans les leucémies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

LE DEZ (JEAN). — Contribution à l'étude de l'ictère dans les leucémies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

LE DEZ (JEAN). — Contribution à l'étude de l'ictère dans les leucémies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

LE DEZ (JEAN). — Contribution à l'étude de l'ictère dans les leucémies. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1949

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LE DEZ

Né le 12 Mars 1921, à Elliant (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 4 mai 1949

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ICTERE DANS LES LEUCEMIES

Président : M. MOREAU, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H.), Guillain, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemaître, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier, Ombrédanne, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	OLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCC (P.)
} Hôtel-Dieu	CADENAT (F.)
} Saint-Antoine	MONDOR (H.)
} Salpêtrière	QUENU (J.)
} Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	DONZELOT (E.)
Clinique de cardiologie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD (E.)
Clinique de la tuberculose	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	DEBRE (R.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	FUNCK-BRENTANO
Clinique gynécologique	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
} Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
} Bichat	LEMAIRE (A.)
} Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
} Pitié	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ..	LANTUEJOL (P.)
Clinique médicale propédeutique	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
} Tarnier	VELTER (E.)
} Baudelocque	AUBIN (A.)
} Port-Royal	
Clinique ophtalmologique	RICHEL (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile	DECHAUME (M.)
Clinique rhumatologique	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	CHABROL (E.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale	GIROUD (A.)
Clinique urologique	LAMY (M.)
Embryologie	MOUQUIN (M.)
Génétique	CHAMPY (C.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CATHALA (J.)
Histologie	JOANNON (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	DESOILLE (H.)
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	

Médecine légale
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physico-chimie médicale (*chaire à titre personnel*) ..
 Physiologie
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

MM.
 PIEDELIEVRE (R.)
 GAILLIARD (H.)
 DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
 LAVIER (G.)
 LENEGRE (J.)
 BARIETY (M.)
 DE GENNES (L.)
 HAZARD (R.)
 DOGNON (A.)
 BINET (L.)
 STROHL (A.)
 DESGREZ (H.)
 MOULONGUET (P.)
 TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie . . . { DEBEYRE (J.)
 { DELMAS (A.)
 Anatomie pathologique { Mlle GAUTHIER-
 VILLARS (P.)
 Pr. s. ch.
 BUSSER (F.)
 Bactériologie . . { FASQUELLE (R.)
 NEVOT (A.)
 Biologie médicale { BOURLIERE (F.)
 { ETTORI (J.)
 Pr. s. ch.
 Chimie médicale. { JAYLE (M.-F.)
 Pr. s. ch.
 SCHAPIRA (G.)
 Dermato-
 syphiligraphie . N...
 { BULLIARD (H.)
 Pr. s. ch.
 Histologie . . . { COUJARD (R.)
 DESCLAUX (P.)
 Hydrologie . . . { DEBRAY (C.)
 Hygiène { BOYER (J.)
 DEPARIS (M.)
 Médecine légale { DEROBERT (L.)
 GAULTIER (J.)
 Neurochirurgie . N...
 Neurologie . . . { SEZE (S. DE)
 GRASSET (J.)
 LEPAGE (F.)
 Obstétrique . . . { MAYER (M.)
 MERGER (R.)
 RAVINA (J.)
 VARANGOT (J.)
 Ophtalmologie . { OFFRET (G.)
 DESVIGNES (P.)
 Oto-rhino-
 laryngologie . { HALPHEN (E.)
 Pr. s. ch.
 MADURO (R.)
 Parasitologie . . { BRUMPT (L.)
 Parasitologie
 coloniale ff . . { CHABAUD
 ABOULKER (P.)
 Pathologie { BAUMANN (J.)
 chirurgicale . { GOSSET (J.)
 HUGUIER (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale { LAURENCE (G.)
 LEGER (L.)
 OLIVIER (Cl.)
 PADOVANI (P.)
 POILLEUX (M.)
 ROUX (M.)
 RUDLER (J.-C.)
 VERNE (J.-M.)
 Pathologie expérimentale { MERKLEN (P.)
 BERNARD (J.)
 BOUDIN (G.)
 CASTAIGNE (P.)
 CONTE (M.)
 DECOURT (J.)
 DOMART (A.)
 DREYFUS (G.)
 Pathologie médicale . . { FAUVERT (R.)
 HAMBURGER (J.)
 KOURILSKY (R.)
 MILLIEZ (P.)
 PERRAULT (M.)
 RAMBERT (P.)
 THIEFFRY (St.)
 TURIAF (J.)
 N...
 N...
 N...
 Pédiatrie { LAPLANE (R.)
 MARIE (J.)
 LEVY (Mlle J.)
 Pharmacologie { Pr. s. ch.
 CHEYMOL (J.-H.)
 Pr. s. ch.
 Physiologie . . . { BARGETON (D.)
 Pr. s. ch.
 PARROT (J.-L.)
 Physique { DJOURNO (A.)
 médicale . . . { GOUGEROT (L.)
 Psychiatrie . . . { BARUK (H.)
 Psychiatrie
 infantile . . . { MICHAUX (L.)
 Stomatologie . . { CHAPUT (M^{me} A.)
 Thérapeutique . { PERRAULT (M.)
 chargé d'enseign
 Urologie { KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale ..	{	Clinique médicale	{
	AMELINE (A.)		MARCHAL (G.)
	MENEGAUX (G.)		SOULIE (E.)
	PATEL (J.)		
Clinique médicale	{	Clinique obstétricale ..	{
	SICARD (A.)		DIGONNET (L.)
	BOULIN (R.)		ECALLE (G.)
	BROUET (G.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
	CACHERA (R.)		
	GARCIN (J.)	Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)
	HAGUENAU (M.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires { M. DOUAN (G.) ; Mlles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A.-M.), LE NOIR (G.),
METIN (F.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE — A MA MERE

A MA FEMME

A MES FRERES — A MES SCEURS

107

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU
Professeur de la Chaire de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE MAURY
(DU MANS)

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.*

*Nous le prions de trouver ici le témoi-
gnage de notre vive gratitude pour les
précieux conseils qu'il a toujours bien
voulu nous donner.*

A MES MAITRES
DE LA
FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES
DE
L'ECOLE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE RENNES

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS
DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer deux formes ictériques de leucémie lymphoïde. Il nous paraît intéressant de rapporter de telles observations, d'abord parce qu'elles ne sont pas fréquentes; ensuite parce que nous pouvons les rapprocher avec fruit des observations rares d'ictère au cours des leucémies; enfin parce qu'elles vont nous permettre d'en étudier les conceptions pathogéniques. En effet, si l'atteinte du foie est quasi constante à un moment quelconque de l'évolution, si son atteinte est générale au cours des vérifications anatomiques, la traduction clinique de l'envahissement hépatique est souvent des plus discrètes : l'ictère en particulier est rare.

Après avoir rappelé les observations et les travaux qui ont été publiés jusqu'à maintenant sur ce sujet, et après avoir dégagé les considérations étiologiques soulevées par ces différents cas dans le domaine des leucémies, nous allons donc souligner les aspects cliniques de ces formes ictériques et relever la valeur pronostique du syndrome ictère dans l'évolution des leucémies, puis nous insisterons surtout sur les théories pathogéniques dont l'étude a toujours fait l'objet d'une grande place dans les publications antérieures, ce qui nous en révèle ainsi tout l'attrait et la difficulté et nous terminerons par les problèmes diagnostiques.

HISTORIQUE

La présence d'un ictère est exceptionnellement signalée lors des états leucémiques; on ne retrouve dans la littérature médicale que quelques rares observations de date relativement récente. Ce sont MM. Noël FIESSINGER et P.L. MARIE qui, les premiers, ont rapporté un cas de subictère au cours d'une leucémie; le 15 janvier 1909, dans leur communication à la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, ils relatent, à propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique, qu'ils ont constaté « une légère fragilité globulaire particulièrement marquée pour les globules rouges déplasmatisés; le foie n'est pas augmenté de volume; d'ailleurs le subictère que présente le malade n'est pas d'origine hépatique, les conjonctives étant au contraire bleuâtres et non colorées en jaune ».

Mais l'attention de ces auteurs ne semble pas avoir été arrêtée plus longuement par ce symptôme insolite. La publication de MM. TIXIER et TROISIER, en 1910, sur « la forme ictérique de la leucémie myéloïde » est la première qui ait été en fait réellement consacrée à l'étude d'une telle forme atypique. Leurs constatations cliniques avec les résultats des examens biologiques leur ont permis d'aboutir à des conclusions pathogéniques très intéressantes et d'apporter leur contribution à l'étude des ictères hémolytiques.

L'adulte, âgé de quarante-six ans, qu'ils ont eu l'occasion d'observer, n'a eu jusqu'alors aucune maladie grave; il a abusé depuis longtemps de boissons alcoolisées, et on trouve en effet des symptômes d'imprégnation éthylique. Chez ce malade qui depuis un an se plaint de fatigue le soir et est sujet à des épistaxis de temps en temps, l'examen découvre : une teinte subictérique du visage et surtout des sclérotiques, apparue il y a

six mois; un œdème des membres inférieurs; l'existence de circulation collatérale à l'abdomen; l'augmentation de volume considérable du foie et de la rate; la présence de ganglions peu volumineux dans les régions inguinales et axillaires. Les urines renferment de l'urobiline; dans les selles très colorées, présence de stercobiline.

Le diagnostic clinique de leucémie myéloïde est confirmé par l'examen de sang qui montre une myélocytose considérable. Il est pratiqué deux séances seulement de radiothérapie, car l'état du malade s'aggrave sérieusement. Il devient très fatigué et essoufflé; l'œdème s'étend; foie et rate subissent une importante augmentation de volume et la mort survient après apparition d'une hémiplégie gauche.

Frappés par la présence anormale du syndrome ictère, MM. TIXIER et TROISIER écartent l'hypothèse d'affection hépatique associée à la leucémie; ils trouvent la preuve de sa nature hémolytique dans l'examen biologique du sang qui donne les chiffres de 2.712.000 G.R., de 480.000 G.B., un taux d'hémoglobine à 90 %; il y a environ 1 hématie granuleuse pour 300 G.R. La résistance globulaire est considérablement diminuée. L'hémolyse initiale s'est produite dans une solution de chlorure de sodium à 0,66 %; l'hémolyse totale à 0,60 %. Le sérum n'hémolysait pas les hématies.

« Cette fragilité globulaire était aussi accentuée que dans les cas typiques d'ictères hémolytiques décrits par M. CHAUFFARD; l'anémie, les modifications des hématies, la cholémie et l'absence de rétention biliaire sont autant de symptômes habituels des ictères hémolytiques, font remarquer les auteurs, et ils concluent alors : cette observation permet d'admettre l'existence d'une forme ictérique de la leucémie myéloïde, comparable à la forme ictérique de l'anémie pernicieuse décrite par MM. A. CHAUFFARD et LOEDERICH. Dans notre cas, il s'agit, à n'en pas douter, d'un état cholémique, subordonné à des phénomènes hémolytiques, en d'autres termes d'un ictère hémolytique. »

Il faut cependant souligner que cette leucémie avec ictère, dont les signes cliniques ont permis de poser le diagnostic

avant la preuve des examens hématologiques, n'est pas survenue chez un homme sain, mais préalablement taré par l'imprégnation éthylique et manifestant déjà, semble-t-il, des symptômes de souffrance hépatique.

Au contraire, l'homme de cinquante et un ans atteint d'anémie pernicieuse ictérigène terminée par leucémie myéloïde aiguë, que M. A. CHAUFFARD et Mlle BERNARD ont observé en 1919, a toujours été bien portant jusqu'à l'installation progressive, en de nombreux mois, de l'affaiblissement, de l'asthénie qui le font entrer à leur clinique dans un état grave. Chez ce malade très fatigué, sujet à « des douleurs épigastriques fréquentes et à des nausées » pouvant faire penser à des poussées d'hémolyse, l'examen à l'entrée note seulement la teinte subictérique des téguments et des conjonctives.

Aucun signe clinique ne permet alors de soupçonner une évolution leucémique. Dans les semaines suivantes : accentuation de l'ictère, sans signes de rétention biliaire, mais accompagné d'une légère fragilité globulaire, sans hémolysines dans le sérum; augmentation de volume de la rate et du foie; apparition de ganglions au cou et dans les aines; un état fébrile s'installe; pâleur et abattement sont intenses; la mort emporte rapidement le malade après essai de la radiothérapie.

En même temps que le déroulement de cette évolution clinique, les signes hématologiques ont subi de curieuses modifications, et le diagnostic, des oscillations concomitantes. Le taux d'hémoglobine demeurant à 50, le chiffre des globules rouges baisse en trois semaines de 1.630.000 à 760.000, alors qu'au contraire les globules blancs passent de 2.500 à 15.000, puis 102.000, 210.000, enfin à 331.000 au jour de la mort; les myélocytes montent du taux de 52 % à 76 %, puis à 88 %, 96 et 97 %.

Ainsi donc, fait remarquable, chez ce malade anémique et subictérique, aucun signe physique ne permettait au début de prévoir l'état leucémique; ce sont les surprenantes révélations du premier examen hématologique qui ont permis d'observer la maladie à un stade préleucémique. Dans cette anémie pernicieuse ictérigène avec myélémie préleucémique ayant évolué

vers une leucémie myéloïde suraiguë terminale, l'atteinte des hématies a précédé celle des leucocytes. Puis les chiffres des globules rouges et des globules blancs ont évolué en sens inverse, parce que la destruction des érythrocytes a marché de pair avec la leucémie myélocytaire. En conséquence, les auteurs concluent « qu'il ne faudrait pas considérer ces deux syndromes d'anémie pernicieuse ictérigène et de leucémie myéloïde comme deux maladies autonomes et indépendantes l'une de l'autre, mais les comprendre comme les temps successifs d'un même processus, comme des modalités associées et complexes de réactions sanguines portant à la fois sur la série rouge et sur la série blanche des éléments figurés du sang; il semble bien que le malade a été avant tout un leucémique myéloïde, très fortement érythrolytique ».

Dans les cas étudiés jusqu'ici, l'ictère est apparu en même temps ou après d'autres symptômes. C'est au contraire par un ictère que la maladie a commencé dans l'observation faite en 1934 par MM. MARCHAL, DANY et GRUPPER « d'une anémie splénique à manifestations complexes », dont fut atteinte une femme de cinquante-cinq ans.

La maladie a débuté sept mois avant les examens qui posent le diagnostic, par un ictère chronique peu foncé, sans décoloration des matières, avec présence d'urobiline seule, sans pigments, ni sels biliaires dans les urines. La résistance globulaire est très diminuée. Il y a 10 % d'hématies réticulo-filamenteuses. Le foie déborde de quatre travers de doigt. La rate est grosse. L'évolution rapide, dure huit mois. Venant s'ajouter aux constatations biologiques, les examens histologiques pratiqués, en particulier du foie et de la rate, permettent de faire la preuve du rôle de l'hémolyse dans la constitution de cette anémie splénique où s'intriquent quatre syndromes : une anémie d'allure pernicieuse d'origine érythrolytique, une myélémie rouge considérable, un ictère hémolytique acquis, une leucémie lymphoïde à forme splénomégalique, avec adénopathies minimes.

En 1938, M. DUTHOIT, de Lille, rapporte une leucémie aiguë à forme ictérique chez un jeune garçon âgé de douze ans. La

maladie commença par de l'asthénie et de l'anorexie, suivies rapidement de l'apparition d'un ictère franc ayant au début les caractères d'un ictère catarrhal bénin. A ce stade de début atypique, rien de permettait de soupçonner le diagnostic, mais il est bientôt posé, au cours de l'évolution, par les signes cliniques, et confirmé par les examens hématologiques. Sans écarter la possibilité d'ictère par atteinte du parenchyme hépatique, M. DUTHOIT en voit comme cause vraisemblable la compression des voies biliaires extra-hépatiques.

MM. J. MONGES, J. OLMER et E. GASCARD, de Marseille, ont étudié en 1939 un cas de « leucémie lymphoïde avec ictère, terminée par une hémorragie méningée ». Leur malade, un Russe âgé de quarante ans, entre à l'hôpital pour un ictère généralisé avec anémie intense. Un an auparavant, il a présenté une angine, s'accompagnant d'amaigrissement, et déjà existent des adénopathies axillaires et cervicales indolores. Puis apparaît une asthénie profonde, des douleurs épigastriques surviennent, en même temps que se développe un ictère cutanéomuqueux d'intensité moyenne; les matières restent colorées; dans les urines, pas de sels ni de pigments biliaires, mais une quantité d'urobiline supérieure à la normale. Le foie, est gros, sans ascite, mais avec ébauche de circulation collatérale. On constate des adénopathies de tous les groupes ganglionnaires, une splénomégalie importante, un épanchement pleural transitoire à type de transsudat. Les examens de sang montrent qu'il s'agit d'une leucémie lymphoïde avec anémie intense hyperchrome. La résistance globulaire est légèrement diminuée. Au cours de ce séjour à l'hôpital, l'ictère régresse. Mais la maladie continue son évolution chez ce malade perdu de vue. Car, un an et demi plus tard, l'état est très grave et caractérisé par de la fièvre, des manifestations bucco-pharyngées, un teint toujours subictérique, un foie qui a encore augmenté de volume, une splénomégalie, des adénopathies généralisées, des hématomas au niveau des avant-bras et un syndrome méningé de cause hémorragique. Le malade succombe très rapidement. Les auteurs pratiquent des examens histologiques et concluent à une infiltration lymphoïde de tous les viscères, une surcharge

ferrugineuse des cellules épithéliales du foie, avec sclérose péri-portale et nécrose insulaire centro-lobulaire.

De l'observation, ils dégagent quatre faits cliniques principaux : le syndrome méningé terminal, la présence d'hématomes, l'épanchement pleural par transsudat, et surtout l'ictère dont ils effectuent l'étude pathogénique. Ils trouvent des arguments en faveur des deux hypothèses : l'hyperhémolyse et l'hépatite. D'une part, en effet, l'anémie intense avec anisocytose et poïkilocytose, la légère fragilité globulaire, l'urobilinurie, la surcharge ferrugineuse des cellules hépatiques sont en faveur de l'origine hémolytique. Mais d'autre part, les constatations histologiques montrent aussi une atteinte du parenchyme hépatique. Les auteurs en sont amenés à conclure à la double origine probable de l'ictère au cours de cette leucémie : « Il semble bien, disent-ils, que les deux facteurs hépatique et hémolytique se soient intriqués pour produire un tel syndrome ».

MM. DUPÉRIÉ, R. DE LACHAUD et H. MONMAYOU ont eu l'occasion d'observer un curieux cas « de lymphadénie cutanée, épisode terminal de leucémie aiguë avec polynévrite et ictère » chez une femme de vingt-neuf ans, Charlotte C... Celle-ci a constaté de petites tumeurs au sein gauche à partir de juin 1941 et à la joue droite fin octobre. Un traitement radiothérapique les fait disparaître. Puis en novembre-décembre s'installe une poly-radiculo-névrite, type Guillain-Barré, suivie de l'apparition de nombreux nodules sur le tronc, particulièrement à l'abdomen. Enfin le 28 décembre 1941, débute un ictère franc, de teinte jaune accusée, généralisé à la peau et aux muqueuses, avec urines de couleur acajou, selles mastic, prurit, sans troubles digestifs, ni phénomènes douloureux, sans élévation thermique les premiers jours. Le 15 janvier 1942, la malade, asthénique et dont la peau et les muqueuses présentent une coloration jaune safran, associée à un certain degré de pâleur, a des selles redevenues normales. L'ictère cependant prend en quelques jours une teinte de plus en plus foncée. La bilirubinémie est élevée à 85 mg. Le foie est augmenté de volume et douloureux. Des hémorragies ont lieu par la bouche et le nez.

L'examen du sang montré une leucémie aiguë leucopénique. Le décès survient le 22 janvier.

Dans ce cas, le facteur hémolytique, basé sur une légère fragilité globulaire (H.I. = 0,50) ne peut expliquer qu'en partie la formation de cet ictère franc avec cholurie accusée, cholangurie, décoloration des matières, prurit. Dans l'impossibilité d'affirmer une pathogénie exacte, MM. DUPÉRIÉ, DE LACHAUD et MONMAYOU se bornent à choisir des hypothèses. « Plutôt que d'invoquer, disent-ils, une lésion hépatique d'origine inconnue (alors que manquent les stigmates histologiques d'hépatite), surajoutée au processus hémolytique pour accentuer et favoriser la précipitation pigmentaire, nous préférons incriminer une compression des voies biliaires, soit par infiltrats leucémiques, soit par ganglions hypertrophiés, bien que nous soyons dans l'incapacité d'en faire la preuve. »

Enfin, c'est encore M. R. DUPÉRIÉ qui publie en 1944 la dernière observation de leucémie à forme ictérique. Un adulte de cinquante-cinq ans, à passé digestif assez chargé, et régime de vie mal organisé, fait, à la suite de surmenage et de refroidissement, une angine sphacélo-membraneuse avec gros ganglions cervicaux et trismus; l'examen bactériologique indique la présence de staphylocoques.

L'angine, les adénopathies, le trismus guérissent mais pendant la convalescence la fièvre s'allume de nouveau et un ictère franc cutanéomuqueux apparaît avec gros foie, urines acajou, mais selles non décolorées.

En cinq jours, l'ictère s'aggrave, la température est élevée, les troubles nerveux s'intensifient et le malade meurt dans le coma. On pense tout d'abord simplement à un ictère infectieux, survenu chez un sujet fatigué, à foie déjà altéré par une hépatite préalable. Mais par une chance singulière, le diagnostic exact, insoupçonné d'après les signes cliniques, a pu être posé; car les frottis de sang sur lames faits au troisième jour de l'ictère ont montré une quantité énorme de leucocytes anormaux, cellules souches volumineuse, avec parfois des figures de caryocinèse; les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes sont en très petit nombre. Il s'agit donc d'une leucémie aiguë

à cellules originelles avec syndrome ictérique, dont il est difficile d'établir la pathogénie, en l'absence de précisions biologiques et anatomiques plus complètes. « Cliniquement, il s'agissait d'un ictère infectieux en voie d'aggravation. On peut soupçonner un processus d'hépatite, mais de quelle nature ? Hépatite par pleiocholie hémolytique ? Hépatite infectieuse surajoutée à un processus hémolytique leucémique, ictère additionné ? Il semble que l'un ou l'autre de ces mécanismes soit surtout à retenir, plutôt que d'invoquer une compression des voies biliaires par un ganglion hilaire, peu vraisemblable chez un sujet ne présentant pas d'adénopathie périphérique appréciable. »

ETIOLOGIE

I. — FREQUENCE

Les observations que nous avons retrouvées dans la littérature médicale nous montrent que, parmi les cas atypiques de leucémies de nombre croissant qui sont décelés de plus en plus fréquemment grâce surtout à des examens de laboratoire plus systématiquement demandés, la catégorie des formes ictériques demeure encore très peu riche. Nous en avons découvert huit seulement, dont la dernière remonte déjà à 1944. Avec les deux observations qu'il nous a été donné de faire, cela porte à dix le chiffre des états leucémiques où s'est manifesté le syndrome ictère.

II. — VARIETES DES LEUCEMIES

LEUCÉMIES AIGUES.

Le groupe des leucémies aiguës comporte le plus de formes ictériques signalées avec les cinq observations qui ont été publiées. On y a constaté tantôt du subictère (*cas* de FIESSINGER et MARIE, de CHAUFFARD et BERNARD); tantôt un ictère franc, fébrile (*obs.* de DUTHOIT, de DUPÉRIÉ); tantôt un ictère d'allure rétionnelle (*obs.* de DUPÉRIÉ, de LACHAUD et MONMAYOU). Nous rappelons ici qu'un syndrome ictérique a été également remarqué dans les formes de transition entre la leucose aiguë et l'érythrémie aiguë de Di Guglielmo, appelées érythro-leucomyéluses. MM. A. LEMAIRE et J. MALLARMÉ en particulier ont eu le mérite de rapporter une observation d'érythro-

leucomyélrose dont le tableau présentait une anémie fébrile, une grosse rate, un ictère avec des signes d'hémolyse et dont l'évolution se termina par une leucose aiguë.

LEUCÉMIES LYMPHOÏDES.

Les formes ictériques de leucémie lymphoïde viennent au second rang par l'apport de nos deux observations personnelles aux deux antérieures, l'une de MM. MARCHAL, DANY et GRUPPER, l'autre de MM. MONGES, OLMER et GASCARD. Ici encore le syndrome peut être peu intense ou bien franc.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE.

En dernier lieu, nous avons l'unique forme subictérique de leucémie myéloïde décrite par MM. TIXIER et TROISIER.

Nous déduisons de cette analyse que les trois variétés de leucémie peuvent s'accompagner d'ictère. Bien qu'il ait été plus fréquent dans les formes aiguës, on ne peut dire qu'il existe une relation entre la catégorie de la leucémie et l'apparition de ce syndrome soit léger, soit net.

III. — INFLUENCE DE L'ÂGE, DU SEXE, DU TERRAIN

Parmi les malades qui ont été atteints d'une forme ictérique de leucémie, il existe une majorité d'adultes du sexe masculin, âgés de quarante à cinquante-cinq ans, tous Français (sauf un Russe), et appartenant à différentes professions. L'étude de leurs antécédents n'apporte aucun renseignement étiologique intéressant et ne met en évidence aucune influence certaine du terrain, mis à part la contribution probable du facteur éthylique dans le cas de MM. TIXIER et TROISIER, ainsi que le rôle adjuvant éventuel d'un foie altéré chez M. M... (*obs. n° 1*), gros mangeur, obèse, ou chez le corpulent entrepreneur soigné par M. DUPÉRIÉ. Il ne semble donc même pas qu'une fragilisation hépatique antérieure favorise l'apparition de l'ictère, pas plus qu'il n'en détermine l'aspect.

IV. — DATE D'APPARITION DE L'ICTERE DANS LE TABLEAU CLINIQUE DE LEUCEMIE

AU DÉBUT DE LA MALADIE.

L'ictère, symptôme voyant, facilement remarqué par le malade ou l'entourage, est dans la majorité des cas (six sur dix), le mode de début apparemment révélateur de la maladie (*obs.* de M. MARCHAL, de M. DUTHOIT, *obs.* n° 1), ou tout au moins un symptôme manifestement précoce survenu rapidement après l'angine initiale (*obs.* de M. DUPÉRIÉ), à un stade où peuvent encore faire défaut les signes cliniques typiques et même les stigmates hématologiques de leucémie et où le diagnostic est ainsi insoupçonnable (*cas* de M. CHAUFFARD, *obs.* n°s 1 et 2).

AU COURS DE LA MALADIE.

Mais l'ictère peut aussi être constaté au cours de la maladie seulement; il apparaît alors au milieu d'un tableau de manifestations cliniques typiques, parfois même tardivement, en pleine période d'état d'une leucémie chronique dont les signes physiques très nets évoluent déjà depuis de nombreux mois (*obs.* de MM. TIXIER et TROISIER, FIESSINGER et MAIRE, MONGES, OLMER et GASCARD).

A LA FIN DE LA MALADIE.

La dernière modalité d'apparition semble donner à l'ictère l'aspect d'une complication ultime comme dans le cas de la lymphadénie cutanée qui se termine par une leucémie aiguë avec polynévrite et ictère.

Il ressort de cette étude que l'ictère est en général un symptôme de début, sinon le premier, dans les formes ictériques de leucémie, avant même que le diagnostic de celle-ci soit soupçonné ou révélé par les examens complémentaires. Nous pouvons dire également que la variété de l'état leucémique n'a pas de rôle déterminateur sur la date d'apparition de l'ictère.

ETUDE CLINIQUE

Variables dans leur début, leur mode d'apparition, les ictères au cours des leucémies le sont également dans leurs aspects cliniques, leurs caractéristiques, leur évolution et leur durée. Nous allons les étudier, en dégagant les principaux tableaux cliniques et en soulignant leur intérêt en quelques commentaires.

I. — ASPECTS CLINIQUES

LES SIGNES.

a) *Symptômes fonctionnels et généraux :*

Il est parfois difficile de dire si les symptômes fonctionnels et généraux constatés dans les leucémies avec ictère sont toujours liés à l'ictère lui-même ou bien à la leucémie en cours. Il ne fait cependant aucun doute que la forme ictérique de leucémie se révèle parfois par des crises douloureuses abdominales fréquentes. Dans trois observations au moins, nous relevons que le malade a présenté des algies épigastriques : obs. de M. CHAUFFARD, de M. MONGES, obs. n° 1 de M. M... Chez celui-ci en particulier, les crises très caractéristiques débutaient brusquement par de violentes douleurs épigastriques, sous-hépatiques et dorsales, avec nausées incessantes, douleurs à type de coliques violentes, rappelant la crise de colique hépatique. Dans un autre cas, celui de M. MARCHAL, le malade ne ressentait que des pesanteurs dans l'hypocondre gauche.

Les épisodes douloureux de M. M... se sont accompagnés de

fièvre à 39°-40°, avec nausées continuelles, diarrhée profuse, frissons, sueurs d'aspect pseudo-palustre. Des poussées fébriles de peu de durée ont de même été notées dans l'histoire de la maladie de M. A..., de l'obs. n° 2, sans autres signes spéciaux, sauf au début de l'ictère où la fièvre élevée survient avec frissons, courbatures, langue sèche, nausées, troubles intestinaux, abattement. En plus de ces deux formes ictériques de leucémie lymphoïde, nous ne retrouvons la même allure aiguë, fébrile, avec courbatures généralisées et asthénie importante, que dans les deux leucémies aiguës ictérogènes de MM. DUTHOIT et DUPÉRIÉ. Dans les six autres observations, les signes généraux existent, mais paraissent moins manifestement en rapport avec l'ictère : ils n'ont pas été si intenses et n'ont pas eu une apparition aussi frappante : l'installation de l'abattement, de l'inappétence, de la fatigue, de l'affaiblissement, de la pâleur combinée à la coloration jaune de la peau, a été progressive.

b) *Le syndrome ictérique :*

L'ictère cutanéomuqueux est d'intensité variable : comme nous le verrons à propos des types cliniques, il offre les différents degrés, de la variété subictérique, la plus fréquente, et qui existe dans la moitié des cas, à l'ictère franc de teinte jaune accusée, constatée dans trois observations, à côté de formes ictériques où l'intensité est moyenne. L'ictère peut s'accroître, ou régresser ou même disparaître. Tantôt en effet, il est passager, prenant l'allure d'un phénomène épisodique survenu au cours de la maladie et ne persistant pas jusqu'à sa fin (*cas n° 1 et n° 2, obs. de M. MONGES*) ; tantôt c'est un symptôme continu se maintenant jusqu'à l'issue fatale, au milieu des autres signes de leucémie, tout en restant susceptible d'accroissement ou de régression, moins intense semble-t-il dans les leucémies évoluant lentement, comme celles des premiers cas publiés, et plus net dans les cas de brève durée : leucoses aiguës des observations de M. DUTHOIT et M. DUPÉRIÉ.

Les urines sont d'aspect normal le plus souvent : six cas sur dix. Dans quatre formes, où l'ictère était net, elles ont été brun acajou, très nettement ictériques.

Les matières fécales ont gardé une coloration normale dans la plupart des leucémies avec ictère : dans trois observations cependant il y eut des selles mastic. Une fois seulement elles parurent très colorées.

Un prurit généralisé n'a été présenté que par deux malades, et de façon intermittente par l'un d'entre eux.

c) *Les signes physiques :*

L'hépatomégalie existe toujours. Le foie est lisse, douloureux, ferme, ou même très fréquemment dur au palper. Cette augmentation du volume du foie est variable, rapide ou lente; généralement de moyenne importance, de l'ordre de trois à quatre travers de doigt, elle a pu être considérable et atteindre jusqu'à 28 centimètres. La région vésiculaire n'a jamais été particulièrement douloureuse au palper.

La splénomégalie est constante et l'augmentation de volume de la rate semble, à la palpation, varier de quelques centimètres à une trentaine dans le cas où elle est énorme et descend jusqu'au pubis.

Une ascite a été observée dans la seule leucémie aiguë de M. DUTHOIT.

L'existence de circulation collatérale a été signalée pour les deux malades de MM. MONGES, OLMER, GASCARD et TIXIER, TROISIER.

Des œdèmes des membres inférieurs ont été notés dans trois cas; ils étaient importants chez le jeune garçon de M. DUTHOIT.

Des hémorragies ont été constatées dans quatre formes : des épistaxis dans trois d'entre elles, des gingivorragies et des taches purpuriques avec signe du lacet au cours d'une leucémie lymphoïde.

d) *Les signes biologiques :*

Ils sont d'une grande importance pour la pathogénie. L'urobilinurie, lorsqu'elle a été recherchée, n'a manqué que dans la seule observation de M. CHAUFFARD. Elle a été nettement mise en évidence dans la moitié des cas. Cholurie et cholalurie ont été signalées une fois par MM. DUPÉRIÉ, DE LACHAUD et MON-

MAYOU en même temps que l'existence d'une forte cholémie de 85 mg. Cholémie également élevée pour M. M..., avec une bilirubinémie indirecte augmentée de façon très caractéristique et égale à 1,25 unité de Van den Bergh, la bilirubinémie directe étant de 1,57 unité de Van den Bergh.

Une anémie nette est fréquente, avec anisocytose, poïkilocytose, et parfois de nombreuses hématies nucléées. Elle a pu faire défaut dans quelques cas, mais dans d'autres, elle a été tellement intense, avec atteinte sérieuse de l'état général, qu'elle a eu une allure pernicieuse et a entraîné des difficultés de diagnostic (*obs.* de MM. CHAUFFARD, MARCHAL, MONGES). Des hématies granulo-filamenteuses existaient au taux de 10 % dans le cas de M. MARCHAL.

Enfin, dernier signe de grande importance, la présence de fragilité globulaire a été remarquée chaque fois qu'on a pensé à en faire la recherche : légère dans quatre cas, elle était considérable dans deux autres (TIXIER, TROISIER et MARCHAL). Par contre, il n'a jamais été constaté d'hémolysines dans le sérum.

Il est permis de penser que ces signes biologiques auraient été mis en évidence à peu près constamment si les examens complémentaires nécessaires avaient été pratiqués.

LES PRINCIPAUX TYPES CLINIQUES.

Dans une même classe d'ictères légers, frustes, sans signes rétentionnels, entrent les trois premiers cas publiés dans la littérature médicale et celui de notre observation n° 1. Il s'agit de subictères simplement urobilinuriques avec selle d'aspect normal. Des crises douloureuses abdominales, qui ont l'allure de véritables poussées d'hémolyse, existent quelquefois. Le malade toujours fatigué, abattu, présente très souvent un aspect spécial, par combinaison de la coloration subictérique à un teint d'anémie, parfois même à une pâleur intense. Hépatomégalie et splénomégalie sont à peu près constantes ici : au début de la maladie cependant, aucune modification n'est parfois perceptible ni du côté du foie, ni du côté de la rate, mais les signes physiques apparaîtront ensuite au cours de l'évolution. La résistance globulaire est toujours diminuée.

A un degré de plus dans l'intensité, il existe un ictère chronique peu foncé, d'intensité moyenne, sans fièvre, avec forte anémie, où seule la jaunisse devient plus prononcée que dans ces formes subictériques, mais où les caractères des urines et des selles ne subissent pas encore non plus de modifications de coloration (leucémies lymphoïdes de MM. MARCHAL et MONGES). Dans l'un des cas, seul un prurit généralisé intermittent est venu se surajouter aux caractéristiques des types précédemment décrits qui demeurent les mêmes.

Dans une autre forme, l'observation de leucémie aiguë de M. DUPÉRIÉ, l'aspect initial de la leucémie est celui d'un ictère cutanéomuqueux franc d'allure infectieuse, sans encore décoloration des selles, mais avec urines foncées, brun acajou, très nettement ictériques.

Enfin, le dernier tableau d'ictère que l'on peut rencontrer dans les leucémies se présente avec des signes rétentionnels. Tel est l'ictère apparu avec l'épisode terminal de leucose aiguë dans le cas de lymphadénie cutanée : il est bien franc et généralisé, avec urines de couleur acajou, selles mastic, prurit, cholurie et cholalurie même. Puis les selles redeviennent normales, la région hépatique est sensible, le foie augmente de volume, la bilirubinémie est élevée à 85 mg et l'ictère prend une teinte de plus en plus foncée jusqu'à la mort. Ictère franc précoce, mais passager, avec signes rétentionnels également et atteinte sévère de l'état général, sans signes physiques cependant portant sur les organes hématopoiétiques, dans notre observation n° 2, où le malade présentera en plus des poussées fébriles. Même tableau d'ictère dans l'observation de M. DUTHOIT, qui apporte le type d'ictère aigu primitif d'allure catarrhale bénigne, premier diagnostic d'ailleurs posé, mais bientôt infirmé par l'évolution; cet ictère — maladie du début — n'est alors plus qu'un symptôme dans le tableau clinique manifeste de leucose aiguë.

Nous avons ainsi relevé dans les travaux publiés sur les formes ictériques de leucémie :

— un groupe d'ictères légers, mobilinuriques passagers ou continus;

- des types intermédiaires de transition, où le syndrome devient plus net et même franc, mais sans décoloration des matières;
- enfin, des formes avec signes rétentionnels où l'ictère est intense, total, continu, avec cholémie élevée, cholurie, cholalurie.

Après avoir vu dans le chapitre précédent que l'apparition de l'ictère est fréquemment précoce, parfois tardive, nous déduisons de cette étude, comme première remarque, que les aspects cliniques de ce syndrome sont nombreux dans les formes ictériques de leucémie, où nous allons de la variété subictérique, la plus fréquente, à l'ictère par rétention le plus typique, en passant par les différents types intermédiaires, de transition.

Nous remarquons aussi que l'intensité de l'ictère ne dépend pas de la variété de leucémie, puisque des types différents ont été observés dans les états leucémiques ou aigus ou chroniques. Signalons cependant que le syndrome a été le plus prononcé dans les leucoses aiguës, mis à part l'épisode ictérique franc de la leucémie lymphoïde de notre observation n° 2.

II. — INTERET CLINIQUE

Si l'ictère peut n'avoir qu'une importance secondaire lorsqu'il apparaît au milieu d'un tableau clinique suffisamment net de leucémie, parfois au contraire, il a un rôle révélateur d'importance primordiale, surtout dans les formes à début ictérique. Dans le cas étudié par M. CHAUFFARD et Mlle BERNARD par exemple, anémie et ictère sont, avec quelques signes généraux, le mode de début et, fait remarquable, ces symptômes sont antérieurs, non seulement aux signes cliniques, mais encore aux stigmates hématologiques de leucémie, ce qui fait croire tout d'abord à une anémie pernicieuse ictérigène, car l'ictère était au deuxième plan par rapport à l'anémie plus frappante, et leurs recherches permirent aux auteurs de constater un stade préleucémique d'une leucémie aiguë.

L'ictère peut être le symptôme initial dominant dans le tableau clinique, et à un point tel qu'il donne alors l'impression d'une affection hépato-biliaire; d'où les diagnostics d'abord posés d'ictère catarrhal dans l'observation de M. DUTHOIT, d'ictère infectieux dans celle de M. DUPÉRIÉ et l'observation n° 2, d'angiocholite dans l'observation n° 1. Il a eu le grand mérite de provoquer divers examens complémentaires et de faire poser avec surprise et d'une façon précoce le diagnostic de leucémie aiguë dans l'observation de M. DUPÉRIÉ et de leucémie lymphoïde dans l'observation n° 1 de M. le Docteur P. MAURY, alors que les signes cliniques ne permettaient pas de les soupçonner dès ce stade.

PRONOSTIC

Précocement apparu en général, l'ictère, lorsqu'il est léger, ne semble pas aggraver sérieusement l'évolution des leucémies : c'est le cas des différentes variétés avec subictère les plus nombreuses.

S'il est franc et accompagné de symptômes généraux prononcés, il indiquerait une évolution très rapide : il faut alors penser que la leucémie en cours est une forme particulièrement aiguë, dont la durée sera très brève, comme dans les observations de leucémies aiguës à début ictérique étudiées par MM. DUTHOIT et DUPÉRIÉ.

Quand il prend l'aspect d'une complication survenant dans un tableau clinique net de leucémie, il a une valeur pronostique aussi mauvaise, en étant le témoin révélateur d'un épisode terminal aigu qui va évoluer rapidement.

Nous avons ainsi l'impression que l'ictère est un facteur pronostique défavorable et que les malades atteints de leucémie avec ictère sont particulièrement fragiles : ce syndrome doit être une indication de prudence dans la conduite à tenir. Du fait de l'hyperhémolyse, au lieu d'une amélioration, les transfusions peuvent en effet amener une aggravation ; les observations de TIXIER et TROISIER, CHAUFFARD et BERNARD, l'observation n° 2, nous apportent de même des exemples où la radiothérapie a provoqué une aggravation secondaire, imprévue et vite fatale. Aussi avons-nous pris l'habitude, avant de porter un pronostic et d'entreprendre un traitement radiologique, d'étudier les diverses fonctions hépatiques et la résistance globulaire.

PATHOGENIE

Les conceptions invoquées par les auteurs pour expliquer la pathogénie des leucémies sont nombreuses.

I. — COMPRESSION DES VOIES BILIAIRES

La compression des voies biliaires extra-hépatiques a été considérée comme cause de l'ictère dans certains cas. D'abord par M. DUTHOIT, de Lille, pour sa forme ictérique de leucémie aiguë; mais il ne peut être affirmatif, il l'invoque seulement comme cause vraisemblable, en n'éliminant pas de manière absolue une atteinte possible du parenchyme hépatique. Puis MM. DUPÉRIÉ, R. DE LACHAUD et MONMAYOU ont également donné une origine par compression à l'ictère total, continu, progressif, d'intensité croissante, de leur cas de lymphadénie cutanée, malgré l'existence d'une fragilité globulaire, indice d'une hyperhémolyse, avec la constatation d'une rétention pigmentaire porto-sus-hépatique importante.

Nous faisons remarquer d'une part que cette conception d'ictère par compression est une hypothèse qui n'a jamais été contrôlée par un examen anatomique qui en apporte la preuve. D'autre part, en se basant sur le fait que dans ces deux cas aigus il n'a pas été constaté d'adénopathies très appréciables dans les territoires superficiels, l'existence d'une adénopathie profonde hilaire paraît moins vraisemblable, d'autant plus que les processus que nous allons étudier sont basés sur des preuves. D'ailleurs rien dans les caractères cliniques de ces

ictères ne rappelle ce qui est observé dans les métastases néoplasiques par exemple. Le mécanisme d'une compression n'expliquerait pas la régression de certains ictères.

II. — L'HEPATITE

Pour d'autres cas, la conception pathogénique d'ictère par hépatite a été retenue (*obs.* de M. DUPÉRIÉ et *obs.* de MM. MONGES, OLMER et GASCARD). Si elle n'a pas été jugée comme seule responsable par ces auteurs, elle a du moins été admise comme mécanisme associé indiscutablement à l'hyperhémolyse. Des phénomènes cliniques, tels que l'augmentation de volume d'un foie douloureux et dur, la présence d'une circulation collatérale et d'œdème des membres inférieurs, des hémorragies ont parfois signé la souffrance hépatique. Mais ce sont les constatations histologiques qui montrent une atteinte hépatique certaine, prouvée par la sclérose périportale, ayant entraîné une nécrose centro-lobulaire. Ces lésions d'hépatite dans les leucémies avec ictère existent, en même temps qu'une surcharge intense de pigment biliaire et ferrique dans les cellules hépatiques, en plus des lésions habituelles du foie dans les leucémies non ictérigènes : c'est-à-dire l'infiltration considérable principalement intra-capillaire mais aussi extra-capillaire par des éléments de la série blanche, avec comme conséquence la dégénérescence des cellules hépatiques atrophiées par suite de l'écrasement entre les infiltrats leucocytaires.

En l'absence de contrôle anatomique, M. DUPÉRIÉ, dans son observation de leucémie aiguë avec cliniquement ictère infectieux en voie d'aggravation, n'a pu que soupçonner un processus d'hépatite : il préfère admettre une hépatite par pleiochololie hémolytique ou une hépatite infectieuse surajoutée à un processus hémolytique leucémique, plutôt que d'invoquer une compression des voies biliaires, par un ganglion hilaire.

Par contre, MM. MONGES, OLMER et GASCARD ont de bons arguments pour dire que les deux facteurs hépatiques et hémolytique se sont intriqués pour produire le syndrome ictère dans leur cas de leucémie lymphoïde. D'une part en effet, l'anémie

intense avec anisocytose et poïkilocytose marquées, la fragilité globulaire, l'urobilinurie, la surcharge ferrugineuse des cellules du foie, sont ici en faveur d'un processus hémolytique, malgré l'absence de renseignements plus complets et aussi importants que le taux des réticulocytes, la bilirubinémie indirecte, l'existence d'une macrophagie hémolytique au niveau de la rate; tandis que, d'autre part, les constatations histologiques montrent aussi une sclérose des espaces de Kiernan, une nécrose centro-lobulaire caractérisée par un processus atrophique des cellules, stigmates de l'hépatite.

III. — L'HEMOLYSE

Le mécanisme hémolytique a été soutenu par MM. TIXIER et TROISIER, MARCHAL et CHAUFFARD. Il est parfois d'ailleurs signé cliniquement (comme dans l'obs. de CHAUFFARD, et mieux encore dans le *cas n° 2* de M. M..., très suggestif), par des algies abdominales répétées, avec nausées, qui font penser à des poussées d'hémolyse, surtout si elles consistent en crises de violentes douleurs épigastriques ou sous-hépatiques, avec irradiations dorsales hautes, à type de colique hépatique, et en même temps apparition d'un subictère urobilinurique sans signes rétentionnels. Mais de telles crises de déglobulisation ont été rarement constatées. Ce sont principalement les stigmates biologiques qui caractérisent l'hyperhémolyse avec le plus de fréquence.

Les examens complémentaires, quand ils ont été pratiqués, ont constamment montré une nette fragilité globulaire, particulièrement marquée pour les globules rouges déplasmatisés, et souvent ils ont permis de constater une cholémie élevée, avec hyperbilirubinémie indirecte très caractéristique dans l'épreuve de la diazo-réaction d'Hyman Van den Bergh, une anémie intense avec des modifications de taille et de forme des hématies; un grand nombre d'hématies nucléées, un taux élevé des réticulocytes ont aussi été remarqués.

Enfin les résultats des examens biologiques du foie et de la rate (la surcharge ferrugineuse des cellules hépatiques, les

figures d'érythrophagie et de macrophagie hémolytiques au niveau de la rate) sont souvent venus confirmer l'origine hémolytique de l'ictère. La recherche de ces signes n'a pas toujours été faite; et certains auteurs, en l'absence de renseignements suffisamment complets, ont dû rejeter l'hyperhémolyse, parce qu'elle ne leur paraissait pas une explication pathogénique suffisante, principalement en cas d'ictère intense à type rétionnel.

Pourtant, même pour ces formes ictériques, peut-être ne doit-on pas écarter l'origine hémolytique, puisque l'on a signalé le cas de lithiase pigmentaire au cours d'un ictère hémolytique (Professeur CARNOT); le cas semblable de poussée d'ictère par rétention au cours d'une splénomégalie hémolytique a été rapporté par MM. PAUCHAT et BÉCART; un ictère hépatique accompagnant des poussées de lithiase bilirubinique a pu venir se greffer sur un ictère hémolytique (MM. DUPUY et ENGEL). L'interprétation et l'extension de tels faits aux formes ictériques de leucémies rendent compréhensibles les épisodes d'ictère du type rétionnel de mécanisme incertain.

Si nous faisons dès maintenant le point de cette étude pathogénique de l'ictère au cours des leucémies, nous constatons que les auteurs ont le plus souvent conclu à son origine hémolytique; néanmoins la compression des voies biliaires par des ganglions du hile du foie a été parfois invoquée; un processus d'hépatite surajouté à une surcharge hémolytique des cellules hépatiques est aussi incriminé.

L'ICTÈRE ADDITIONNÉ.

On pourrait par conséquent qualifier l'ictère de ces cas de leucémies, où intervient un mécanisme mixte hémohépatolytique, « d'ictère additionné », comme dans l'observation faite par MM. DUPUY et ENGEL, où un ictère hépatique était venu se greffer sur un ictère hémolytique. Comme eux, nous sommes également conduits, à propos de ces cas, à nous demander quelles sont les relations pathogéniques qui relient ces faits : « L'ictère hémolytique a-t-il provoqué par la pleiocholie, la précipitation de pigment biliaire et la formation de calculs

pigmentaires entraînant par des accès de stase intermittente la lésion du parenchyme hépatique ? Ou bien, une lésion hépatique d'origine inconnue s'est-elle surajoutée au processus hémolytique pour accentuer et faciliter la précipitation pigmentaire ? Cette dernière hypothèse se fonde sur le rôle que joue le complexe hémohépatolytique dans la pathogénie des cholothromboses microscopiques démontrées par le Professeur N. FIESSINGER et C.M. LAUR ».

LA CHOLOTHROMBOSE MICROSCOPIQUE.

Ainsi donc, pour comprendre la formation de l'ictère au cours des leucémies, on pourrait en plus faire intervenir cette notion pathogénique de micro-cholothrombose.

Des faits expérimentaux ont en effet permis à ces derniers auteurs « d'affirmer que dans les espaces intercellulaires, la bile peut ne pas avoir une fluidité parfaite, son écoulement peut être localement entravé et l'ictère dissocié de l'hémolyse dominante se transforme ainsi lentement en un ictère complet par gêne de l'écoulement biliaire. Ils concluaient alors, comme cause d'ictère possible, en plus de la colostase des grandes voies, en plus de l'hémolyse sanguine, en plus de l'hépatolyse plus ou moins massive, à l'existence d'un facteur accessoire, variable, imprécis mais certain : la cholothrombose microscopique qui s'associe soit à la colostase, soit au complexe hémohépatolytique ».

En résumé, l'origine hémolytique des ictères au cours des leucémies, nettement prouvée dans ces cas par des stigmates biologiques, nous semble certaine et souvent capable à elle seule de les produire. Cependant, d'autres facteurs peuvent jouer un rôle secondaire, en venant se surajouter à l'hyperhémolyse, l'hépatite en particulier, de préférence à une hypothétique compression, ou à la cholothrombose microscopique, à laquelle il est impossible de faire jouer ici un grand rôle.

COMMENTAIRES

A la fin de cette analyse consacrée à l'étude des difficiles problèmes de pathogénie, il nous semble opportun et intéressant, à propos de ces formes ictériques de leucémies, où l'ictère s'est toujours accompagné d'une anémie, admise par presque tous de même nature hémolytique, de faire quelques considérations concernant les rapports des leucémies avec les anémies pernicieuses et les anémies spléniques hémolytiques.

A la suite de la publication de SYLLABA sur les anémies pernicieuses ictérogènes, MM. CHAUFFARD et LOEDERICH rapportaient en 1905, une forme ictérique d'anémie pernicieuse d'origine érythrolytique, comparable aux formes ictériques de leucémie. Ces auteurs signalaient les rapports de la leucémie myéloïde avec l'anémie pernicieuse et montraient que, dans certains faits de leucémie chronique ou aiguë, l'évolution morbide atteint la cellule rouge plus que la cellule blanche du sang. CHAUFFARD formulait encore l'hypothèse que l'érythrolyse et la myélémie sont des états préleucémiques. Plus tard, dans l'observation que nous avons résumée et où la distinction entre les deux processus d'anémie pernicieuse ictérogène et de leucémie myéloïde était délicate, M. CHAUFFARD et Mlle BERNARD n'ont pas voulu considérer ces deux syndromes comme deux maladies autonomes et indépendantes l'une de l'autre; ils les ont compris comme les temps successifs du même processus portant à la fois sur la série rouge et sur la série blanche des éléments figurés du sang. MM. TIXIER et TROISIER ont exprimé de même que, dans leur forme ictérique de leucémie tout du moins, « il ne s'agit pas seulement d'une maladie des leucocytes, mais d'une affection intéressant à la fois le globule rouge et le globule blanc ». De nombreux cas ont été relatés depuis où s'associaient les lésions sanguines de l'anémie pernicieuse et d'une leucémie, en particulier par MM. NOBÉCOURT, GÉRAUD et Ch. RICHET.

Quant au cas de MM. MARCHAL, DANY et GRUPPER, une anémie splénique à manifestations complexes, où s'intriquent quatre syndromes : anémie pernicieuse d'origine érythrolytique, ictère hémolytique acquis, myélémie rouge, leucémie

lymphoïde à forme splénomégaly, il ne peut être rangé ni dans les formes cliniques, qui ont été appelées leucanémies, ni dans les anémies spléniques hémolytiques. Depuis, de nombreux auteurs, comme MM. A. LEMAIRE et J. MALLARMÉ, dans leurs études sur les érythroleucomyélomes avec subictères, ont insisté sur l'existence de cas où le processus leucémique ne touche pas les seuls globules blancs, mais tout le système néoformateur.

Nous voyons que l'ictère réalise ainsi des formes de transition entre les leucémies, les anémies pernicieuses, les anémies splénomégaly ou les érythrémies, déjà souvent difficiles à classer dans un cadre nosologique d'après l'aspect hématologique; par sa nature toujours hémolytique, en partie au moins, cet ictère survenant au cours de maladies du sang différentes, ne facilite certainement pas la démarcation entre les types nosologiques; au contraire, il en aplanit les frontières.

Après avoir rapproché ces formes ictériques, en partant du fait que l'anémie, l'ictère, la splénomégaly, l'hémolyse sont communs à certaines formes cliniques d'affections du sang diverses, et dont la nature est encore inconnue, il est tentant, à la suite des auteurs cités, de formuler l'hypothèse qu'un même processus peut les déterminer en lésant successivement ou simultanément les cellules de la lignée rouge et les cellules de la lignée blanche du sang.

DIAGNOSTIC

I. — LE DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif des formes ictériques de leucémie n'est pas souvent facile. Il peut être posé d'après les seuls signes cliniques. Presque toujours cependant, il est nécessaire de recourir aux examens de laboratoire. En particulier, pour les cas dont le début est un ictère, symptôme commun à des maladies multiples et très diverses, le problème est complexe et insoluble cliniquement.

Nous avons vu en effet que devant le seul syndrome ictérique, quand il ne s'accompagnait que de symptômes pouvant être rapportés à l'ictère lui-même, les diagnostics d'ictère cattarrhal ou infectieux ou d'angiocholite ont pu être posés par les auteurs, suivant l'aspect du syndrome.

La véritable affection en cours et à l'origine de l'ictère reste insoupçonnée, à moins que des examens complémentaires pratiqués systématiquement ne fassent l'heureuse surprise de la déceler à un stade très précoce. Sinon d'ailleurs, évolution et apparition de signes physiques témoignent bientôt d'une atteinte certaine des organes hématopoïétiques. A ce moment, ces cas dont le début a été un ictère rentrent dans le cadre plus général des formes ictériques de leucémies en pleine période d'état, pour le diagnostic positif desquelles, les examens de laboratoire demandés viennent en aide à la clinique; cependant il reste parfois hésitant et avec quelques doutes, à cause de l'existence de formes de transition, de formes frustes ou associées dans les affections des organes hématopoïétiques ou du système réticulo-endothélial qui peuvent comporter un ictère dans leur tableau clinique.

II. — LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel devra envisager les diverses maladies du sang avec ictère possible. Nous allons voir les cas les plus fréquents.

Les tumeurs métastatiques des organes hématopoiétiques, de la moelle osseuse en particulier, peuvent donner des cas analogues, où existe une myélémie secondaire, « d'irritation », due à la réaction du tissu hématopoiétique au voisinage de la tumeur. Mais si l'examen clinique et radiographique du squelette, la recherche d'une tumeur viscérale primitive sont négatifs, les examens histologiques permettent de faire le diagnostic de la leucémie, généralement myéloïde ou aiguë.

Entre la maladie de Hodgkin avec ictère hémolytique et la forme ictérique de leucémie lymphoïde, il existe encore des analogies cliniques autres que l'ictère, plus spécialement des adénopathies superficielles et profondes progressives, et des manifestations cutanées. Cependant l'hypertrophie des groupes ganglionnaires, qui ne sont pas pris en même temps, est moins symétrique dans la maladie de Hodgkin; celle-ci s'accompagne moins souvent et moins tôt d'anémie et d'hémorragies; elle est plus prurigineuse; elle a presque toujours des poussées de fièvre, souvent du type ondulant. Le diagnostic ne saurait être affirmé qu'après des examens de sang répétés et après une biopsie ganglionnaire ou cutanée. Le diagnostic de la forme ictérique de leucémie aiguë se pose avec la maladie de Hodgkin quand elle est aiguë, fébrile, sans rémission, rapidement mortelle, et s'accompagne d'ictère, mais ici encore la biopsie ganglionnaire est caractéristique avec la présence de cellules de Sternberg et l'éosinophilie tissulaire, plus constante dans le sang.

Dans les formes où l'anémie est le phénomène le plus apparent, le diagnostic peut être très hésitant entre la leucémie, aiguë ou chronique, et l'anémie pernicieuse ictérigène ou bien certaines anémies splénomégaliques hémolytiques.

Au début de la maladie, il est même souvent impossible. L'impression première d'une anémie pernicieuse splénoméga-

lique basée sur une teinte si spéciale plus anémique qu'ictérique, une asthénie profonde, des troubles digestifs, une valeur globulaire supérieure à l'unité, une myélémie rouge peu importante avec absence de cellules blanches en nombre élevé, ne sera infirmée que par l'évolution des signes cliniques d'une part et les modifications qualitatives du sang plus que les variations quantitatives d'autre part. La difficulté du diagnostic est d'autant plus compréhensible que certains cas présentent plusieurs syndromes associés : anémie pernicieuse et ictère, tous deux hémolytiques, avec myélémie rouge et leucémie.

Les affections avec ictère hémolytique vrai par hypersplénie primitive seront éliminées à cause de leur anémie, sans leucocytose, et plus souvent au contraire avec leucopénie et neutropénie, de leur évolution lente, de l'indication de la splénectomie qui entraînera fréquemment la guérison.

S'il y a polyglobulie, on devra écarter la forme ictérique de l'érythémie, parfois d'un diagnostic difficile, car il a été signalé des formes associées, des érythroleucomyéloses avec ictère.

Dans des maladies si diverses, l'ictère est beaucoup plus en rapport avec des modifications pathologiques de la rate qu'avec des modifications du foie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Docteurs Pierre MAURY, GALLOT-LAVALLÉE et LE DEZ)

Le 25 janvier 1947, nous sommes appelés au chevet de M. M..., cinquante-quatre ans, pour de violentes douleurs abdominales avec fièvre, diarrhée eu subictère; bien portant jusqu'ici, hormis une crise rhumatismale en 1941, en rapport probablement avec une blennorragie ancienne, il maigrissait et se sentait fatigué depuis un mois.

A trois reprises, à dix jours d'intervalle, entre le 23 décembre 1946 et le 25 janvier 1947, le malade a présenté des crises semblables à celle pour laquelle nous sommes appelés. Ces crises débutaient brusquement par de violentes douleurs épigastriques, sous-hépatiques et même dorsales avec nausées, douleurs à type de coliques violentes, avec paroxysmes rappelant la crise de colique hépatique et nécessitant la morphine.

Pas de vomissements, mais des nausées incessantes; une diarrhée profuse; de la fièvre à 40°, avec frissons et sueurs, d'aspect pseudo-palustre, un ictère assez net des conjonctives et de la peau, sans prurit.

Les selles sont normalement colorées, les urines fébriles, mais ne contiennent ni pigments, ni sels biliaires, seulement de l'urobiline.

L'examen ne révèle pas grand'chose; chez ce malade obèse et fort mangeur, la constatation d'un foie un peu gros et sensible ne nous surprend guère; la rate est à peine percutable. Il n'y a pas de ganglions. Le ventre est souple, la langue un peu saburrale.

L'impression première est celle d'une angiocholite et, craignant chez un pareil sujet l'existence d'un calcul du cholédoque, nous demandons les examens complémentaires suivants :

- Radiographie des voies biliaires sans préparation : normale.
- Image thoracique : normale.
- Examen des urines : pas de pigments, ni sels, mais urobiline.
- Examen des selles : bilieuses — digestion normale — pas de parasites — nombreux cristaux de cholestérine.
- Sang : B.W. négatif.
- Séro-diagnostic (T.A.B. et mélitensis) : négatif.
- Urée sanguine : 1,40 g par litre.
- Cholestérol : 1,58 g par litre.
- b = bilirubine directe : 1,57 unité Van den Bergh;
- b' = bilirubine indirecte : 1,25 unité Van den Bergh.
- Rapport b/b' = 1,3.

La résistance globulaire ne fut malheureusement pas recherchée.

— Numération :		
Globules rouges	4.870.000	
Globules blancs	20.900	
Hémoglobine	95 %	
Valeur globulaire	1	
Polynucléaires neutrophiles	3	} 4,5
Polynucléaires éosinophiles	1,5	
Polynucléaires basophiles	0	
Lymphocytes	87	} 95,5
Moyens mononucléaires	7,5	
Monocytes	1	

Formes anormales : lymphocytes souvent anormaux comme taille et comme aspect. Pas d'hématie nucléée. Débris nucléaires de mononucléaires : environ 20 %.

Justement intrigué par cette leucocytose intense à lymphocytes, si contraire à ce que nous pensions trouver, nous demandons à revoir le malade.

Mais la fièvre ayant rapidement tombé, les douleurs ayant cessé, le subictère ayant disparu, celui-ci avait repris ses occupations, se considérant comme guéri.

De fait, il allait très bien, et c'est à grand'peine que nous pûmes le joindre le 25 février : examen absolument négatif. Pas de subictère; foie et rate normaux; médiastin absolument libre; à peine quelques minimes ganglions dans l'aisselle gauche et l'aîne droite. Nous obtenons cependant de lui les examens suivants :

— Sang :

Urée sanguine	0,47 p. 1.000
Cholestérol	1,40 g par litre

— Numération :

Globules rouges	5.070.000
Hémoglobine	100 %
Valeur globulaire	1
Globules blancs	57.800
Polynucléaires neutrophiles	9
Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	89 (dont beaucoup d'éléments jeunes)
Moyens mononucléaires	0
Monocytes	0

Le diagnostic de leucémie lymphoïde s'imposait inéluctablement; néanmoins, intrigué par le début anormal et l'aspect atypique de la maladie, nous adressons des lames à notre ami le Docteur J. MALLARMÉ qui confirme sans réserve le diagnostic, et, mettant en garde le malade, nous lui conseillons de se faire examiner par lui. Il n'en fait rien, mais en avril 1947, sur le conseil d'amis, il consulte un électro-radiologiste parisien qui lui conseille des séances de téléradiothérapie. Dès la première, il se sent plus fatigué.

— Examen hématologique du 22 avril 1947 :

Globules rouges	3.820.000
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	1,05
Globules blancs	27.600

— Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	45
Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	51
Monocytes	1
Lymphoblaste	1
Nombreuses images de destruction leucocytaire.	

— La deuxième séance est suivie deux jours après de violents frissons avec élévation thermique, pâleur, épistaxis, fatigue intense.

— Le malade est obligé de s'aliter et c'est dans un état grave que nous sommes appelés à le voir le 1^{er} mai : prostré, asthénique, d'une pâleur de cire.

Le tégument présente de nombreuses pétéchies et ecchymoses; les gencives saignent et sont gonflées; les amygdales sont turgescentes, recouvertes d'un enduit grisâtre; la langue est sèche, fuligineuse; trismus; dysphagie; cou proconsulaire; mais pas de ganglions augmentés de volume aux aines, ni aux aisselles.

Le foie est gros, mou, sensible, débordant de trois travers de doigt. La rate est seulement perceptible.

Temps de saignement	3 minutes
Temps de coagulation	13 minutes
Globules rouges	1.170.000
Globules blancs	7.600
Hémoglobine	10 %
Valeur globulaire	1
Polynucléaires neutrophiles	25
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	74
Myélocyte neutrophile	1
Anisocytose légère	
Pas de poïkilocytose	
Légère polychromatophilie	
Rares hématies nucléées	
Hypoplaquettose.	

Malgré la pénicilline, les petites transfusions répétées, l'hépatothérapie à hautes doses, les nucléotides de pentose, l'état ne fait qu'empirer rapidement et la mort survient en huit jours, sans qu'à aucun moment la moindre amélioration se fut dessinée.

Le 6 mai 1947 (veille de la mort) :

Globules rouges	760.000
Globules blancs	18.800
Hémoglobine	moins de 10 %
Valeur globulaire	voisine de 1
Polynucléaires neutrophiles	29
Lymphocytes	71

OBSERVATION N° 2

(Docteurs Pierre MAURY, GATARD et J. LE DEZ)

La deuxième observation concerne un malade qui fit, cinq mois avant les signes cliniques de leucémie, un ictère franc, fébrile, de type rétionnel. Les conditions matérielles ne nous ont malheureusement pas permis d'observer ce malade et de faire pratiquer les examens désirables.

M. A..., âgé de quarante-cinq ans, cultivateur, jusqu'ici en bonne santé, présente, en janvier 1947, une angine d'apparence banale qui tourne court rapidement.

Quelques mois après, en mai 1947, apparaît un ictère franc, précédé d'un cortège infectieux assez impressionnant : température entre 39° et 39°5 pendant une semaine, frissons, courbature, langue sèche, nausées continues, troubles intestinaux, abattement.

L'ictère est d'intensité moyenne, avec urines acajou, selles décolorées; pas de prurit. Nous manquons de précisions sur l'état du malade à ce moment; nous savons simplement que l'atteinte fut assez sévère, le malade fatigué, anémié et assez abattu.

Au bout de cinq semaines, tout rentre dans l'ordre progressivement; mais malgré une longue convalescence, le malade demeure affaibli, amaigri, anémié, la voix couverte. De temps en temps, apparaissent des poussées fébriles à 39°, durant quarante-huit heures, sans signes spéciaux.

En octobre, l'état général n'est toujours pas brillant et un nouvel examen complet pratiqué dans la crainte de tuberculose ne montre pas d'image radiologique anormale, mais de petits ganglions disséminés, de grosses amygdales, une rate légèrement hypertrophiée.

C'est alors que nous voyons ce malade pour la première fois, le 13 octobre 1947. On ne peut manquer d'être impressionné par sa grande fatigue, par son mauvais teint pâle et jaunâtre contrastant avec une conservation relative de l'embonpoint, par la dysphagie surtout et aussi par la dyspnée présentée par ce malade. La dysphagie est liée à l'existence d'énormes amygdales qu'obstruent littéralement le pharynx, amygdales douloureuses, rosées, régulières, non infectées. Il n'existe pas d'ulcérations à ce niveau, il n'y a pas de stomatite, les gencives ne saignent pas.

L'examen montre l'existence de ganglions disséminés au cou, dans les aisselles et surtout dans les aines, ganglions de volume modéré, non douloureux, assez durs, roulant sous le doigt.

La rate est percutable; le foie est à peine gros, légèrement sensible. Il n'y a ni subictère, ni prurit.

Les urines sont normales, les selles colorées. Le reste de l'examen ne montre rien de spécial, si ce n'est un peu de fièvre persistante aux environs de 38°.

— Une numération globulaire avec formule leucocytaire faite précédemment le 6 octobre 1947 montrait :

1	Globules rouges	3.470.000 par mm ³ de sang
	Leucocytes	43.200
	Monocytes	93 %
	Polynucléaires neutrophiles	2 %
	Polynucléaires basophiles	5 %
	Polynucléaires éosinophiles	0
	Métamyélocytes	0
	Lymphocytes et moyens mononu-	0
	Myélocytes neutrophiles, basophiles, éosinophiles	0
	Hématies nucléées, granuleuses, polychromotophiles	0
	Anisocytes	quelques-uns
	Poikilocytes	quelques-uns
	Teneur en hémoglobine	68 %
	Valeur globulaire	0,98

Une telle formule leucocytaire permettait de conclure à une leucémie lymphoïde. L'état du malade laissant craindre une évolution aiguë, nous pratiquons une ponction sternale qui montre une énorme prépondérance des cellules souches.

— Myélogramme du 13 octobre 1947 :

Cellules souches lymphoblastiques	87
Lymphocytes	8
Polynucléaires neutrophiles	2
Normoblastes	2
Plasmocytes	1

Un traitement symptomatique de pénicilline et l'hépatothérapie amènent une amélioration notable, qui malheureusement ne dure pas.

Nous perdons pratiquement de vue le malade dont l'état ira sans cesse s'aggravant, mais qui ne mourra que le 4 mai 1948, après avoir présenté une efflorescence extraordinaire de leucémides cutanées et une phlébite droite.

Un examen de sang pratiqué sur lame, sans numération et dans de mauvaises conditions, montrait au début de 1948 l'apparition de lymphoblastes dans le sang circulant.

Nota. — Nous remercions très vivement le Docteur J. MALLARMÉ d'avoir bien voulu accepter de nous guider dans l'étude hématologique de ces cas.

CONCLUSIONS

I. — L'ictère est un symptôme rare dans l'évolution des leucémies; encore demande-t-il à être recherché systématiquement dans l'histoire clinique.

II. — Il revêt des aspects différents dans l'intensité, la durée, les caractères des urines et des selles. Il peut survenir dans n'importe quelle variété de leucémie, à n'importe quelle période, mais il est le plus souvent un symptôme précoce.

III. — Il est en général un facteur de mauvais pronostic.

IV. — Il s'accompagne fréquemment d'un cortège biologique spécial : urobilinurie, fragilité globulaire, anémie nette, parfois cholémie élevée avec hyperbilirubinémie indirecte et augmentation du taux des réticulocytes.

V. — Si la compression des voies biliaires a pu être invoquée comme mécanisme pathogénique, elle n'a pas fait sa preuve et tout permet de conclure à l'hépatite ou l'hyperhémolyse.

VI. — Celle-ci nous paraît le plus souvent en cause, comme le prouvent les arguments cliniques, biologiques, anatomiques.

VII. — Cette interprétation semble commune aux anémies pernicieuses, aux érythrémiés, aux anémies spléniques ictériques où le mécanisme de l'ictère semble identique.

VIII. — L'ictère des leucémies où intervient souvent un mécanisme mixte hépato-hémolytique est comparable aux cas d'ictère additionné.

Vu, le Doyen :

BINET

Vu, le Président de Thèse :

MOREAU

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- TIXIER et TROISIER. — Forme ictérique de la leucémie myéloïde. (*Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} février 1910.)
- FIESSINGER (N.) et MARIE (P.L.). — Leucémie aiguë à forme hémorragique. (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 15 janvier 1909.)
- CHAUFFARD et BERNARD (Mlle). — Anémie pernicieuse ictérigène, terminée par une leucémie aiguë. (*Presse Médicale*, 3 juillet 1919.)
- MARCHAL (G.), DANY et GRUPPER. — Ictère et anémie hémolytiques avec myélémie rouge et leucémie lymphoïde à forme splénomégalique (ou anémie splénique à manifestations complexes). (*Le Sang*, 1934, n° 8.)
- DUTHOIT. — Leucémie aiguë à forme ictérique. (*Réunion Médico-Chirurgicale des Hôpitaux de Lille*, 21 février 1938; — In : *Echo Médical du Nord*, 30 avril 1938.)
- MONGES (J.), OLMER (Jean) et GASCARD (E.). — Leucémie lymphoïde avec ictère terminée par une hémorragie méningée. (*Le Sang*, 1939, n° 6.)
- DUPÉRIÉ, LACHAUD (R. de) et MONMAYOU (H.). — Lymphadénie cutanée, épisode terminal de leucémie aiguë avec polynévrite et ictère. (*Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 15 et 30 décembre 1943.)
- DUPÉRIÉ. — Leucémie aiguë à forme ictérique. (*Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 15-30 avril 1944.)
- DUPUY (R.) et ENGEL (M.). — Sur un cas d'ictère additionné. (*Le Sang*, 1937, n° 1.)
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C.M.). — La cholothrombose microscopique. (*Revue Médico-Chirurgicale des Maladies du Foie*, 1933, p. 253.)

- CHAUFFARD (A.) et LOEDERICH (L.). — Etude sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse. (*Revue de Médecine*, 10 septembre 1905, p. 653.)
- NOBÉCOURT, GÉRAUD et RICHET (Ch., fils). — Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë. (*Soc. Méd. Hôp.*, 21 juin 1918, p. 650.)
- LEMAIRE (A.) et MALLARMÉ (J.). — L'érythroleucomyélrose. Forme de transition entre la leucose aiguë et l'érythromyélrose aiguë de Di Guglielmo. (*Soc. Française d'Hématologie*, 19 février 1942; — In : *Le Sang*, 1942, 43, p. 213.)
- HARVIER, LE MELLETIER, LAVERGNE (G.-H.) et LAMOTTE (M.). — Erythroleucomyélrose aiguë. (*Le Sang*, 1942, 43, p. 273.)
- TROISIER (J.) et CATTAN (R.). — Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose; splénectomie; guérison. (*Le Sang*, 1932, t. I, p. 427; — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 novembre 1938, n° 31; — In : *Le Sang*, 1939.)
- CHIRAY (M.), ALBOT (Guy) et SCEMANA (Jacob). — Anémie de Biermer ictérigène avec légère diminution de la résistance globulaire. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1939, n° 24.)
-

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
